

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre CHABROL

Né le 6 août 1902, à Chalus (Haute-Vienne)

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

De l'emploi en clinique humaine
de la Méthode
de Calmette et Valtis

Bacilloscopie intraganglionnaire du Cobaye
inoculé avec différents produits

Président : M. LÉON BERNARD, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre CHABROL

Né le 6 août 1902, à Chalus (Haute-Vienne)

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

De l'emploi en clinique humaine
de la Méthode
de Calmette et Valtis

Bacilloscopie intraganglionnaire du Cobaye
inoculé avec différents produits

Président : M. LÉON BERNARD, *Professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale.	LECÈNE.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	Maurice VILLARET.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale.	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	M. LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale	DELBET.
	HARTMANN
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Professeurs sans chaire.	BRANCA.
	MAUCLAIRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN. . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.). Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE. Chimie biologique.
 BROCCQ . . . Pathologie chirurgicale
 BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 De GAUDART d'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. . . Physique.
 DONZELOT . . Pathologie médicale.
 ÉCALLE . . . Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GARNIER . . Pathologie expérimentale
 GASTINEL . . Bactériologie.
 GATELLIER . Pathologie chirurgicale
 GIROUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.
 JOANNON. . . Hygiène.
 JOYEUX . . . Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE. . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX. . . Anatomie pathologique.
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
 LIAN. . . . Pathologie médicale.
 MERCIER (F.). Pharmacologie.
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale
 MOREAU. . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING. . Anatomie pathologique
 OLIVIER. . . Anatomie.
 PIÉDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES . . . Obstétrique.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHEL. . . . Physiologie.
 SÉZARY . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT-PASTEUR, Pathologie médicale
 VAUDESCAL. Obstétrique
 VELTER. . . . Ophtalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.
 VIGNES. . . . Obstétrique.

III.—AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET. . . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT. . . . Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. . Parasitologie.
 RETTERER. . . Histologie.
 ZIMMERN. . . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALGLAVE . . Clinique chirurgicale.
AUVRAY. . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. . Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. Clinique méd.
LE LORIER, . Clinique Obstétricale.

MM.

LERI. Clinique médicale.
MOCQUOT. . Clinique chirurgicale.
PROUST. . . Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ . Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

FREY.	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique
WEILL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions, émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE. A MA MÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A M. LE PROFESSEUR LÉON BERNARD

de l'Académie de Médecine

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MES MAITRES DE L'HOPITAL DE LIMOGES

M. le Docteur DONNET

Chirurgien de l'Hôpital
Professeur de Clinique Chirurgicale

*Qui a guidé nos premiers pas
dans l'art médical.*

*Qu'il veuille trouver ici l'expression
de toute notre reconnaissance.*

*Nous lui conservons toujours
notre amitié la meilleure et la
plus respectueuse.*

M. le Docteur RAYMOND

M. le Docteur FILHOULAUD

A MES MAÎTRES DES HÔPITAUX DE PARIS

M. le Docteur J. AUCLAIR

Médecin des Hôpitaux

M. le Docteur GUY LAROCHE

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux

M. le Docteur A. SEZARY

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine
Médecin des Hôpitaux

M. le Docteur HALPHEN

Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux

M. le Docteur R. DEBRÉ

Professeur agrégé à la Faculté de médecine
Médecin des Hôpitaux

Qui nous a fourni les éléments de cette thèse. Qu'il soit assuré de toute notre reconnaissance pour la bienveillance qu'il n'a cessé de témoigner à notre égard.

De l'emploi en clinique humaine de la Méthode de Calmette et Valtis

Bacilloscopie intraganglionnaire du Cobaye
inoculé avec différents produits

Au cours d'une année passée en qualité d'externe dans le service de M. le Professeur agrégé Robert Debré à l'hôpital Beaujon, nous avons pu nous rendre compte de l'intérêt que pouvait présenter, en clinique, l'application de la méthode de Calmette et Valtis (bacilloscopie intraganglionnaire du cobaye inoculé avec différents produits) pour le dépistage de certaines formes de la tuberculose humaine.

Un certain nombre d'auteurs ont montré d'intéressantes applications à la Clinique humaine, de ces données nouvelles, mais dans ce travail, nous voudrions surtout insister sur le cas de tuberculose atypique que nous avons pu observer dans le service de notre maître, M. le Dr Debré et où seule la méthode de Calmette et Valtis permet de l'identifier.

QU'EST-CE QUE LA MÉTHODE DE CALMETTE ET VALTIS ?

Elle a pour but de déterminer chez le cobaye, par l'inoculation de divers produits d'origine tuberculeuse filtrés ou non, l'apparition de bacilles acido-résistants dans les ganglions lymphatiques légèrement hypertrophiés ou même d'apparence normale, sans aucune lésion macroscopique.

HISTORIQUE

C'est Fontés, de Rio de Janeiro qui, le premier, en 1910, crut pouvoir affirmer que certains corpuscules du bacille de Koch, signalés déjà en 1895 par Strauss et en 1908 par Much, peuvent passer à travers les bougies Berkefeld, et, qu'inoculé au cobaye, ce filtrat provoque une lente hypertrophie des ganglions hyperphatiques avec apparition dans la pulpe de ceux-ci de bacilles de Koch typiques sans lésion tuberculeuse apparente.

Ces recherches ne furent pas prises au sérieux et ce n'est qu'en 1922 que Vaudremer signala, que des formes atypiques, et non acido-résistants du bacille de Koch, apparaissent, quand on cultive le bacille

sur milieu très pauvre en matières azotées, et que parmi ces formes il existe des éléments filtrables sur bougies Chamberland L³. Lorsqu'il ensemençait le filtrat ainsi obtenu, sur milieu à l'œuf de Pétroff il voyait apparaître vers le 8^e jour des colonies formées de bacilles colorables au Ziehl et acido-résistants.

Bientôt en collaboration avec Hauduroy, Vaudremer s'attachait à la recherche des éléments filtrables à partir de cultures sur pommes de terre, eau peptonée glycinée. Il dit avoir obtenu des cultures repiquables en série et formées de filaments très fins

Des constatations analogues furent faites par Besançon et Hauduroy.

Quant aux propriétés pathogènes de ses filtrats Vaudremer les définit ainsi :

« Les cultures involuées, obtenues après filtration, produisent des indurations locales lorsqu'on les inocule sous la peau du cobaye. Ces indurations se développent en 8 jours environ et disparaissent en 3 semaines environ, sans que l'animal soit devenu tuberculeux ».

DESCRIPTION DE LA MÉTHODE

La question de la filtrabilité du bacille de Koch en était à ce point lorsqu'en avril 1923, M. le Professeur Calmette décida de reprendre dans son laboratoire l'étude de cette question, et la tâche de répéter les expériences de Fontés fut confiée à son collaborateur M. J. Valtis.

Nous transcrivons ci-dessous les observations de MM. Calmette et Valtis et ce dernier s'exprime en ces termes :

« La technique qu'après quelques tâtonnements nous avons adoptée écartait, autant qu'il est possible, les causes d'erreurs. Elle consistait à utiliser par chaque expérience, une bougie neuve (Chamberland L²) et des seringues qui n'avaient jamais servi à l'inoculation de bacille de Koch ou de produits tuberculeux. Pour les autopsies nous nous servions également d'instruments neufs ».

Nos filtrations ont été toujours effectuées sous une dépression de 25 millimètres en cinq à huit minutes, et l'intégrité des bougies était vérifiée par addition préalable, à l'émulsion qu'il s'agissait de filtrer de plusieurs gouttes d'une culture de vingt-quatre heures de choléra des poules.

Nous avons d'abord cherché à obtenir les éléments du bacille de Koch en nous adressant à des crachats tuberculeux autolysés à l'étuve à 38° pendant trois jours, selon le procédé indiqué par E. Besançon, Mathieu et Philibert. Les crachats ainsi traités sont divisés en deux couches, l'une supérieure claire, et l'autre inférieure trouble et épaisse dans laquelle se trouve les bacilles et les leucocytes. C'est cette dernière partie que nous avons émulsionnée dans l'eau physiologique et filtrée à travers une bougie Chamberland L² neuve.

Dans ces filtrats, de même que dans le culot obtenu par longue centrifugation d'une grande

quantité de ceux-ci, nous n'avons pu découvrir aucun élément visible. Leur ensemencement sur milieu de Pétroff et sur pomme de terre, bouillon, glycérine est toujours resté stérile.

Cependant, ces mêmes filtrats, inoculés sous la peau du cobaye à la dose de 5 à 20 cc. ont déterminé des lésions atypiques dont voici une brève description.

Les cobayes ainsi inoculés n'ont jamais présenté même après une survie qui a dépassé six à huit mois le chancre d'inoculation et l'adénite satellite caséuse, ni les lésions nodulaires viscérales habituelles que l'on obtient par inoculation d'un produit tuberculeux ordinaire.

Par contre, les ganglions voisins du point inoculé se tuméfient légèrement du dixième au quinzième jours, puis redeviennent normaux. A l'autopsie des animaux qui meurent, soit par une maladie intercurrente, soit avec un syndrome d'amaigrissement, on ne trouve aucune lésion ganglionnaire caséuse, mais tout le système lymphatique et surtout les ganglions trachéo-bronchiques sont un peu tuméfiés. Les ganglions sont durs et parfois, ils contiennent un pus liquide, constitué par des polynucléaires. Dans les frottis de ceux-ci on peut déceler des bacilles acido-résistants typiques que l'on trouve après une recherche minutieuse et prolongée.

Dans une autre série d'expériences nous avons obtenu des lésions identiques par l'inoculation d'un filtrat provenant du pus d'un ganglion mésenté-

rique caséux d'un singe mort de tuberculose. Cependant, dans le culot de centrifugation de ce filtrat nous n'avons pu mettre en évidence aucun élément visible et son ensemencement sur les milieux nutritifs favorables au développement du bacille de Koch n'a pu donner naissance à la moindre colonie bacillaire.

Enfin, dans une troisième série d'expériences, nous avons pu mettre en évidence la présence de ces éléments filtrables du bacille de Koch dans les cultures en milieux glycerinés âgées de trois à huit semaines et comme nous l'avons constaté avec L. Nègre, A. Boquet, et Mlle Certonciny, c'est surtout dans les voiles des cultures âgées de quelques jours (six à huit jours) sur milieu synthétique de Santon que ces éléments sont les plus abondants.

Lorsqu'on inocule les filtrats issus de ces cultures très jeunes dans le péritoine du cobaye, on trouve dans l'épiploon et dans les ganglions épiploïques dès le troisième jour, après une longue recherche, des bacilles groupés en amas qui renferment, à côté d'éléments acido-résistants typiques, des éléments de même dimension et de même forme, ou plus courts et granuleux, teintés en bleu par le colorant de fond.

Ces expériences ont donc permis d'établir que les filtrats des crachats, des cultures et des produits tuberculeux renferment des éléments qui, quoique invisibles, même après une longue centrifugation, donnent naissance, dans le système lymphatique du

cobaye, à des bacilles acido-résistants présentant tous les caractères morphologiques du bacille de Koch.

Ces éléments inoculés aux cobayes déterminent dans tout le système lymphatique ganglionnaire une tuméfaction plus ou moins accusée.

Dans les frottis de ces ganglions, on peut déceler après une recherche souvent longue et patiente qui nécessite parfois un examen de cinq à six heures par lame, non pas, comme l'a prétendu Philibert, des granulations, mais des formes typiques acido-résistantes qui sont, soit isolées, soit le plus souvent groupées en amas de nombreux éléments, au milieu d'une masse amorphe colorable par le bleu de méthylène. On les retrouve plus aisément pendant les quinze premiers jours et durant les deux premiers mois, qui suivent l'inoculation. Après ce délai elles sont susceptibles de disparaître.

PRÉSENCE DES ÉLÉMENTS FILTRABLES DU BACILLE TUBERCULEUX DANS LES PRODUITS HUMAINS

Cette découverte bactériologique ne devait pas tarder à soulever des questions de la plus grande importance, lorsque fut démontrée la présence dans l'organisme humain de bacilles acido-résistants comparables aux éléments issus de la filtration du bacille tuberculeux et obtenus par l'inoculation de produits non filtrés.

Un certain nombre d'observations en ont été rapportées par MM. Paiseau et Vialard, Bonciu et Jonesco, J. Valtis et Mlle Miesciewitz, A. Saenz, Paiseau et Ousmansky, Armand Delille, Saenz et Bertrand, Durand-Kourilsky et Benda, Paiseau et Ousmansky, E. Sergent Durand et Benda, Sergent et Priboïano, Léon Bernard Desbuquois et Thoyer; et enfin, celle que nous avons été à même d'observer dans le service de notre maître M. le Professeur agrégé R. Debré et qui a déjà fait l'objet d'une communication à la société de biologie par Robert Debré et Henri Bonnet.

D'autre part, le travail de MM. Calmette, Valtis et Lacomme, a apporté la preuve qu'on pouvait

obtenir cette infection atypique du cobaye non seulement par l'inoculation de filtrats tuberculeux mais aussi, par l'inoculation des organes mésentériques macroscopiquement sains d'enfants ou de fœtus issus de mères tuberculeuses.

Ces derniers faits ont une importance capitale, car ils semblent prouver la contamination tuberculeuse transplacentaire.

Nous reproduisons ci-dessous la relation de ces observations, telle que la donne M. Valtis.

« M. le Professeur Calmette, M. Lacomme et nous-même avec l'aide précieuse de M. le Professeur Couvelaire, avons entrepris des recherches sur les enfants ou les fœtus provenant de mères tuberculeuses et rigoureusement séparés dès leur naissance, à la clinique Baudelocque.

Ces recherches ont porté depuis le 1^{er} janvier 1926 jusqu'à fin mars 1928 sur un total de 25 enfants ou fœtus, dont 20 ont été trouvés incontestablement infectés par les éléments filtrables du virus tuberculeux.

Sur ces 20 enfants ou fœtus, un seul présentait à l'autopsie des lésions de granulie pulmonaires macroscopiquement visibles, et des bacilles de Koch très abondants dans tous ses organes.

Les 19 autres ne montraient à l'examen nécropsique le plus minutieux, aucune lésion. Pourtant 5 d'entre eux avaient, dans la pulpe de leurs ganglions mésentériques, coronaires et du hile du foie, des bacilles de Koch typiques, colorables par le

Ziehl, virulents pour le cobaye et tous avaient dans leurs viscères, et dans leurs organes lymphatiques, des éléments virulents filtrables qui, inoculés aux cobayes se retrouvaient à l'état de bacilles de Koch isolés ou en petits amas, parfois très peu nombreux et difficiles à découvrir, dans presque tous les groupes ganglionnaires, surtout dans les ganglions trachéo-bronchiques.

Sauf pour trois de ces enfants, dont les bacilles se montrèrent d'emblée normalement pathogènes pour les cobayes, les éléments filtrables obtenus des autres, présentaient les mêmes caractères de virulence affaiblie que nous avons déjà signalés à propos des filtrats de produits tuberculeux ou de cultures. Et cependant, la mort de ces enfants est toujours survenue soit au cours de l'accouchement, soit dès les premières semaines après la naissance. Parfois sans cause apparente, mais ils présentaient le syndrome décrit par A. Couvelaire d'une part, par R. Debré et L. Lelong d'autre part, sous le nom de syndrome de dénutrition progressive.

Dans le plus grand nombre des cas que nous avons étudiés (douze), il s'agissait de mères gravement atteintes ayant présentées pendant leur gestation, des poussées aiguës de tuberculose, quelques-unes même sont décédées peu après l'accouchement. Mais dans quatre cas, la gestation s'était accomplie sans manifestations tuberculeuses bruyantes.

Ainsi, sur les 20 enfants dont l'examen bactériologique des viscères nous a donné un résultat positif,

dans 3 cas seulement, l'inoculation des organes macroscopiquement sains a provoqué chez les cobayes une infection tuberculeuse du type classique. Il y a tout lieu de croire que dans ces cas, l'infection intra-utérine a été provoquée par le passage à travers le placenta, soit sain, soit lésé, du bacille dans sa forme normale.

Par contre, l'inoculation des organes broyés des 17 autres enfants, soit non filtrés, soit après filtration sur bougies Chamberland L², a produit chez les cobayes des lésions analogues à celles obtenues par l'inoculation des éléments filtrables du bacille de Koch.

En rapprochant ces faits des résultats obtenus par le professeur Calmette, L. Nègre, A Boquet et nous-même chez les animaux de laboratoire, nous sommes en droit de penser que dans ces cas l'infection intra-utérine est réalisée par le passage à travers le placenta des éléments filtrables du bacille de Koch ».

Les éléments filtrables du virus tuberculeux peuvent seuls expliquer les phénomènes que décrit ainsi M. Valtis et par la série d'observations que nous allons faire suivre, nous allons montrer qu'on peut retrouver ces éléments filtrables dans le sang des tuberculeux, dans le liquide d'ascite de cirrhose de Laënnec, dans le sang, la sérosité articulaire, les granulations miliaires de broncho-pneumonie tuberculeuse, de purpura rhumatoïde; dans les épanchements de pleurésies séro-fibrineuses, c'est-à-dire dans les lésions humaines et les produits humains.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Purpura rhumatoïde. Présence de bacilles acido-résistants présentant les caractères de l'ultra-virus tuberculeux, par MM. Paiseau et S. Vialard.

Mme L. . . , trente ans, est tombée malade le 19 janvier 1927.

Elle a ressenti brusquement une violente douleur thoracique siégeant au niveau de la base droite avec irradiation vers les épaules. Il se produit en même temps une forte gêne respiratoire sans toux, ni expectoration, la θ oscille entre 38° et 39°. La malade entre à l'Hôpital Saint-Antoine d'où on la dirige sur le service d'ophtalmologie de l'hôpital Tenon en raison d'accidents oculaires qui se sont produits. On constate en effet à droite de l'iritis, une gomme de nature indéterminée, ainsi qu'une paralysie de la 3^e paire qui remonterait à l'enfance.

En raison de l'importance des phénomènes généraux, elle entre salle Laënnec le 7 février. Il s'agit d'une femme très amaigrie, asthénique, d'une extrême pâleur, dont l'état est voisin de la cachexie. La θ se maintient entre 39° et 40°. Le pouls est à 84, la tension artérielle à 11 1/2-9 Elle se plaint encore de son côté droit, est légèrement dyspnéique, l'expectoration est insignifiante.

L'examen des poumons montre au niveau de la base droite, une forte obscurité respiratoire avec matité, quelques râles disséminés s'entendent dans le reste du poumon, avec un second foyer de râles plus nombreux et plus fins dans la région axillaire. A gauche légère submatité et obscurité de la base, quelques râles disséminés.

Il existe un météorisme abdominal notable, foie et rate de dimensions sensiblement normales, mais les autres appareils sont indemnes.

La gomme cornéenne et l'iritis incitent à rechercher des signes de spécificité dont on ne trouve aucun stigmate tant sérologique que clinique; les commémoratifs ne fournissent aucun renseignement suspect.

En raison de la cachexie on pense à une tuberculose aiguë. L'examen des rares crachats qu'il est possible de recueillir est négatif après homogénéisation, mais l'examen radiographique montre une infiltration bilatérale des deux poumons, plus marquée à droite. Une cuti-réaction est négative.

La température présente quelques oscillations assez étendues, lorsque le 11 février, près de 3 semaines après le début des accidents, quelques taches purpuriques apparaissent sur l'avant-bras droit. Le lendemain, la malade accuse de vives douleurs au niveau de plusieurs articulations, le coude droit notamment est tuméfié et douloureux; à chaque main, quelques articulations métacarpophalangiennes sont le siège d'une rougeur très accentuée; peu après, aux 2 genoux apparaît une hydarthrose assez adondante; ils deviennent douloureux à leur tour. En même temps, on assiste à l'apparition de 4 à 5 éléments papulo-vésiculeux de l'étendue d'une

pièce de 1 fr., localisés à la partie postérieure du coude gauche. Ils s'infiltrèrent d'une sérosité rougeâtre. Quelques éléments purpuriques se localisent au niveau des membres inférieurs. Un examen de sang donne un temps de saignement de 5 minutes ; de coagulation qui débute au bout de 8 minutes pour se terminer au bout de 15 minutes la formule sanguine est sensiblement normale ; une transfusion de 160 cc. de sang n'apporte aucune modification à l'évolution des accidents ; le coude droit est à son tour le siège des mêmes éléments éruptifs que le côté opposé.

La fièvre oscille entre 38° et 40°6 ; l'état général décline rapidement, et la malade succombe le 19 février, un mois après le début des accidents.

Ici nous coupons l'observation de MM. Paiseau et Vialard. Ils relatent l'autopsie qui fut faite d'une façon très complète, et nous n'en retiendrons que les faits suivants :

A part le foie qui semble en état de dégénérescence graisseuse, la rate qui est grosse mais sans granulations, et les poumons qui sont le siège de lésions très importantes, les autres appareils sont normaux.

Les poumons sont criblés de petits nodules blanchâtres et à la coupe on note deux pertes de substances, une à la base du poumon gauche, deux autres à la partie moyenne du poumon droit. Enfin on trouve des lésions broncho-pneumoniques nettes et généralisées.

Enfin on n'a pu y mettre en évidence de bacilles acido-résistants.

M. M. Paiseau et Vialard ont alors inoculé des cobayes et nous reprenons leur récit.

10 Un premier cobaye inoculé le 18 février 1927 avec 5 cmc :

desérosité articulaire meurt le 2 août 1927 après une perte de poids de 237 grammes. Aucune lésion apparente. Bacilles acido-résistants en amas, la plupart granuleux, dans les ganglions trachéo-bronchiques.

Les ganglions sont inoculés à 2 cobayes le 2 août 1927. Eprouvés par intradermo-réaction le 3 octobre 1927, ils ne réagissent pas.

2° Un autre cobaye est inoculé avec 10 cc de sang, le 18 février 1927 ; il est sacrifié le 14 octobre 1927 et on note des tuméfactions ganglionnaires notables : absence de bacilles dans les ganglions.

3° Enfin, 3 cobayes sont inoculés avec le produit de broyage d'une zone de broncho-pneumonie avec granulations miliaires le 21 février 1927.

Un cobaye meurt le 18 mars avec une adénite inguinale et sous-lombaire sans lésions de tuberculisation. Présence de bacilles nombreux dans le ganglion inguinal.

Un cobaye meurt le 24 mars ; mêmes constatations.

Enfin, le 3^e cobaye meurt le 28 mai. Aucune lésion ; absence de bacilles dans les ganglions et dans les organes.

Et MM. Paisseau et Vialard concluent :

Cette observation doit être interprétée comme un cas de purpura rhumatoïde. Aux taches purpuriques assez discrètes et aux arthropathies, se sont associées quelques éléments éruptifs ressortissant du l'érythème polymorphe. On peut encore noter une ébauche de syndrome abdominal.

Ce purpura est survenu à titre de complications d'un processus pulmonaire du type de la broncho-pneumonie avec abcès miliaire, dont il présentait les caractères macroscopi-

ques et histo-pathologiques, toutefois, avec prédominance des cellules mononuclées.

En raison de l'existence d'une iritis gommeuse dont aucun argument clinique ou sérologique ne permettait d'admettre l'origine Σ , de l'état cachectique du sujet, et des renseignements fournis par l'examen radiologique, nous avons été conduits au diagnostic clinique de purpura rhumatoïde au cours d'une tuberculose pulmonaire, ou même d'origine tuberculeuse.

La rareté des produits d'expectoration n'ayant pas permis le contrôle de leur inoculation au cobaye, nous avons eu recours à l'inoculation du sang de la sérosité d'une des articulations atteintes d'arthrite et du produit de broyage des lésions pulmonaires.

L'inoculation du sang ayant fourni un renseignement négatif, il y a lieu de discuter le résultat des inoculations du parenchyme pulmonaire et de la sérosité articulaire.

Deux des cobayes inoculés ont succombé respectivement 25 et 31 jours après l'inoculation. L'autopsie ayant montré l'absence de toute lésion de tuberculose ganglionnaire et viscérale, mais la présence de nombreux bacilles acido-résistants dans les ganglions, on peut admettre qu'il s'agit de caractères attribués depuis les travaux de MM. Calmette et Vallis aux éléments virulents filtrables du bacille tuberculeux.

Cette interprétation est encore renforcée par la survie du 3^e cobaye, inoculé avec la même quantité du même produit tuberculeux, fait complètement anormal dans la tuberculose expérimentale du cobaye. Enfin, la nature des produits inoculés, foyers broncho-pneumoniques, de caractères histolo-

giquement inflammatoires et non tuberculeux plaide également dans le même sens.

Toutefois, le délai de survie des animaux n'excluant pas de façon absolue la possibilité du développement ultérieur de lésions tuberculeuses, nous retiendrons surtout le résultat de l'inoculation de la sérosité de l'arthrite qui ne laisse place à aucun doute. Cette sérosité a fourni, en effet, un germe acido-résistant dont les propriétés pathologiques pour le cobaye sont exactement celles qui ont été reconnues au virus filtrant de Fontès, confirmées par les travaux de Calmette, Boquet-Nègre, Valtis, Arloing et Dufourt... Il n'a pas, comme ce bacille, provoqué de lésions tuberculeuses et ne s'est pas montré inoculable en série. Il s'en distingue seulement par cette particularité qu'il a été obtenu indépendamment de la filtration. Toutefois, il pourrait être identifié absolument au virus tuberculeux isolé par Calmette, Valtis et Lacomme dans les ganglions de fœtus ou de nouveau-nés issus de mères tuberculeuses, sous réserve de l'assimilation qui a été faite de la filtration transplacentaire à la filtration sur bougies. Le liquide articulaire de notre malade a provoqué, comme l'inoculation des viscères et des ganglions de nouveau-nés issus de mères tuberculeuses, l'apparition chez le cobaye dans les divers groupes ganglionnaires, non caséifiés, de formes bacillaires colorables par le procédé de Ziehl.

On doit se demander comment il convient d'interpréter la présence de ces formes acido résistantes au cours d'un état pathologique de cause indéterminée par la mort. Cette constatation chez l'adulte venant après les faits établis chez le nouveau-né par MM. Arloing et Dufourt, Calmette et

Valtis posent la question du rôle pathogène de l'ultra-virus tuberculeux.

OBSERVATION II

Présence des formes filtrables du bacille de Koch, dans le sang de certains tuberculeux, par O. Bonciu et V. Ionesco.

Nous avons inoculé à des cobayes le sang total et filtré d'un certain nombre de tuberculeux, ayant des bacilles de Koch dans leurs crachats, présentant des poussées fébriles, et celui de sujets atteints de méningite tuberculeuse, avec des bacilles de Koch dans le liquide céphalo-rachidien. Le sang était recueilli et hémolysé dans de l'eau distillée, puis injecté dans le péritoine des cobayes, soit tel quel, soit après filtration préalable sur bougie Chamberland L² et L³. Dans un certain nombre de cas, nous avons utilisé, pour contrôler la filtration, des cultures de bacille pseudodiphthérique, dans d'autres cas, le coccobacille du choléra des poules. Nous avons obtenu les résultats suivants :

1^{er} cas : granulie. — Un cobaye, inoculé avec le sang total est mort après 15 jours de tuberculose généralisée. Un autre cobaye inoculé avec le sang filtré est mort après 92 jours dans un état de cachexie avancée sans lésions macroscopiques; dans un ganglion mésentérique seulement, nous avons trouvé, sur frottis, de rares bacilles de Koch, et, sur coupes, des lésions folliculaires avec cellules géantes.

2^e cas : méningite. — Deux cobayes, inoculés, l'un avec le sang total, l'autre avec le sang filtré sur bougie L³ meurent

l'un après 17 jours, l'autre après 41 jours, sans lésions tuberculeuses ; nous n'avons pas trouvé de bacilles sur les frottis.

3^e cas : *granulie*. — Deux cobayes sont inoculés avec le sang total et deux autres avec le sang filtré sur bougie L². Un des témoins meurt après 72 jours, sans lésions macroscopiques, mais sur les frottis d'un ganglion mésentérique légèrement hypertrophié, on trouve de rares bacilles de Koch. Le second, meurt d'une affection intercurrente sans tuberculose, ni bacilles. Sur les deux animaux inoculés avec le sang filtré, l'un meurt d'une affection intercurrente, l'autre d'une tuberculose généralisée.

4^e cas : *granulie*. — Des deux cobayes inoculés, l'un avec du sang total, l'autre avec du sang filtré, aucun n'a présenté ni lésions, ni bacilles acido-résistants.

5^e cas : *méningite*. — Trois cobayes sont inoculés avec le sang total, trois avec le sang filtré. L'un des témoins (sang total) meurt après 75 jours, dans un état de dénutrition profonde. A l'autopsie, on ne trouve pas de lésions macroscopiques, mais sur les coupes pratiquées dans un petit nodule de la surface du foie et dans un ganglion mésentérique, on voit de nombreux follicules à cellules géantes, et sur les frottis il y a de rares bacilles de Koch. Dans les ganglions mésentériques d'un cobaye inoculé avec du sang filtré, sacrifié après 72 jours, nous avons trouvé sur les coupes, des follicules à cellules géantes et sur les frottis de rares bacilles de Koch.

En résumé. — Sur huit cobayes inoculés avec le sang total de tuberculeux, nous en avons tuberculisé trois, dont deux ont présenté une maladie chronique, cachectisante,

sans lésions apparentes, mais chez lesquels nous avons trouvé des bacilles sur les frottis. Au huit cobayes inoculés avec du sang filtré, nous en avons aussi tuberculisé trois, dont deux ont présenté la maladie et les lésions caractéristiques des animaux inoculés avec les formes filtrantes du bacille de Koch, tandis que le troisième a succombé à une tuberculose généralisée typique.

OBSERVATION III

(par H. Durand, R. Kourilsky et R. Benda).

Des crachats provenant du malade Gr..., non bacillifères, sont inoculés directement sans filtration préalable le 30 décembre 1927, à deux cobayes. Ceux-ci succombent respectivement le 24 et 27 janvier 1928, avec des lésions absolument atypiques caractérisées par une polyadénopathie caséuse généralisée atteignant les ganglions inguinaux, axillaires et médiastinaux, sans chancre d'inoculation et sans lésions viscérales. Le pus des ganglions est riche en bacilles de Koch.

L'absence de chancre, l'absence de lésions viscérales, l'atteinte ganglionnaire prédominante assimilent le virus actif de ces crachats, au virus filtrant tuberculeux. Or, les propriétés caséogènes et les bacilles ont réapparu dès la première inoculation.

Dans ces conditions, le pus des ganglions d'un de ces animaux est réinoculé à deux cobayes le 24 janvier 1928. L'un meurt le 2 avril 1928, soit en 69 jours, avec les lésions suivantes : masse caséuse sous la peau de la cuisse au point d'inoculation, sans chancre proprement dit; ganglions, satel-

lites caséeux, ganglion inguinal du côté opposé gros et partiellement caséeux ; rate grosse sans tubercules visibles ; poumon farci de nodules bronchopneumoniques caséeux, avec ganglions médiastinaux volumineux et caséeux, gros ganglions caséeux. L'autre succombe le 12 mars 1928, soit en 46 jours avec les lésions suivantes : lésion caséreuse au point d'inoculation, mais sans chancre proprement dit ; gros ganglions inguinaux, rétrosternaux et médiastinaux caséeux : poumon bigarré de foyers d'hépatisation, dans lesquels les coupes histologiques montrent la présence de nodules lymphoïdes ; ces nodules et les ganglions contiennent des formes bacillaires typiques.

La virulence des formes bacillaires acido-résistantes issues de ce crachat abacillaire, récupéré après la première inoculation a donc conservé au cours des suivantes, son intensité et son pouvoir caséogène.

OBSERVATION IV

(H. Durand, R. Kourilsky et R. Benda).

Chez le même malade, le 13 février 1928, des crachats non bacillifères sont prélevés et filtrés. Ce filtrat est inoculé le même jour à deux cobayes qui succombent le 3 mars 1928 sans lésions apparentes. Les ganglions, la rate et les poumons sont broyés ; le produit obtenu est divisé en deux fractions ; la première est homogénéisée sans que l'on puisse y mettre en évidence de formes bacillaires ; l'autre est inoculée à deux animaux ; l'un meurt en quelques jours d'un abcès banal ; l'autre maigrit, présente le 17 mars 1928, une intradermoréaction fortement positive et succombe le 3 avril

1928. Il n'existe pas de chancre d'inoculation, mais la rate est farcie de tubercules. Les ganglions médiastinaux sont gros et caséux ; les poumons contiennent des tubercules caséux. Il a donc fallu ici un passage intermédiaire pour que la virulence caséogène soit retrouvée, en partant d'un produit pathologique abacillaire mais filtré et dont l'activité chez l'animal à la première inoculation est de l'ordre de celle du virus filtrant.

OBSERVATION V

(H. Durand, R. Benda et R. Kourilsky).

Le 30 janvier 1928, le sang du cordon provenant d'une femme tuberculeuse est inoculé à un cobaye B qui succombe le 24 février 1928, avec des foyers pulmonaires hépatisés, de gros ganglions intrathoraciques caséux, sans chancre d'inoculation. Ces lésions ne contiennent pas de bacilles. Le pus des ganglions est repassé à un cobaye C qui succombe à son tour le 12 mars 1928 avec un gros nodule caséux au point d'inoculation sans autre lésion apparente ; il n'y a pas de bacilles dans les frottis de ce nodule. Celui-ci est réinoculé à un cobaye D par voie intra-péritonéale et sous-cutanée ; il succombe le 21 mars 1928 avec un petit nodule caséux au lieu de l'inoculation, des ganglions hypertrophiés non caséux inguinaux et axillaires des nodules caséux sur les différents replis péritonéaux. La rate est farcie de granulations, les poumons congestionnés, les ganglions médiastinaux engorgés. La recherche du bacille de Koch, après homogénéisation des lésions spléniques et pulmonaires, s'étant montrée négative, des fragments de

ces organes sont broyés et injectés à un cobaye E après filtration. L'animal succombe le 19 mai, présentant une tuberculose ganglionnaire, inguinale, axillaire, sous-maxillaire et médiastinale, et des foyers de broncho-pneumonie caséreuse. Ces lésions renferment des bacilles de Koch nombreux.

On voit que l'inoculation du sang du cordon a réalisé, chez le cobaye, les lésions analogues à celles que donne le virus filtrant (absence de chancre, atteinte ganglionnaire prédominante, caractère atypique des lésions) et qui, comme dans l'expérience initiale de Fontes, faite avec des filtrats authentiques, ont été réalisées des lésions abacillaires et agranulaires. Mais tandis que les formes bacillaires ont réapparu dans la note de Fontes, après le premier passage il a fallu ici trois transmissions successives du virus pour arriver au même résultat.

Ce fait est intéressant en ce qu'il montre que la transformation du virus filtrant en virus bacillaire peut être extrêmement tardive et qu'il faut la poursuivre pendant autant de passages qu'il est nécessaire pour la réaliser.

OBSERVATION VI.

Sur la présence d'éléments filtrables du bacille de Koch dans le sang d'un enfant atteint de granulie, par P. Armand-Delille, A. Saens et G. Bertrand.

Nous avons recherché les éléments filtrables dans le sang d'enfants atteints de granulie. Au mois de juin dernier nous avons observé, dans le service de l'Hôpital Hérold, un cas

très favorable à cette recherche par les caractères cliniques qu'il présentait.

Il s'agissait en effet d'un enfant de 9 ans 1/2 ayant une température élevée à oscillations irrégulières, de la dyspnée sans signes d'auscultation, mais chez lequel la radiographie rapide des poumons donna une image typique de granulie (semis de petites taches en grains de sagou dans toute l'étendue du champ pulmonaire).

Le sang fut prélevé en pleine période fébrile 7 jours avant la mort, qui se produisit à la suite de l'apparition des symptômes classiques d'une méningite tuberculeuse. Le liquide céphalo-rachidien recueilli par ponction lombaire donnait une formule cytologique caractéristique et le culot de centrifugation inoculé au cobaye l'a tuberculisé ; l'animal est mort en 80 jours de tuberculose généralisée.

Nous avons recherché les éléments filtrables du bacille tuberculeux de la façon suivante :

Le 11 juin 1928 nous avons recueilli 30 cc. de sang par ponction veineuse au pli du coude, dans un tube stérile contenant 2,5 cc. d'une solution de citrate de soude à 10 %. Le sang rendu ainsi incoagulable est centrifugé et le culot obtenu est laqué par l'addition d'eau distillée dans la proportion de 20 cc. pour 10 cc. de sang, soit au total 60 cc. L'hémolyse une fois obtenue, on ajoute le plasma décanté. Le même jour avec la totalité de ce liquide, nous avons inoculé des cobayes ; 2 ont reçu 10 cc. du liquide non filtré sous la peau de la cuisse. L'un est mort 6 jours après avec des lésions typiques de pseudo-tuberculose produite par le bacille de Malassez et Vignal, l'autre a été éprouvé à la tuberculine (0,1 cc. de tuberculine brute en solution au 1/10)

par intradermo-réaction le 18 juillet et a donné une réaction légèrement positive ; cette épreuve répétée le 22 août a donné une réaction nécrotique.

Enfin, l'animal sacrifié le 8 septembre, en pleine cachexie, présentait des lésions de tuberculose généralisée dans la rate, le foie, les ganglions lombaires et médiastinaux et les poumons. L'ensemencement des organes sur milieu de Petroff a révélé la présence d'une culture pure de bacilles tuberculeux.

Le reste du sang laqué a été filtré selon le procédé préconisé par Valtis, c'est-à-dire : deux filtrations successives sur bougie Chamberland L 2.

Ces filtrations ont été faites en prenant les précautions suivantes : faible dépression de 20 à 30 mm., filtration rapide en 7 minutes ; enfin, addition d'un test à la seconde filtration (culture de 24 heures des bacilles du choléra des poules) pour s'assurer qu'aucune faille n'existe dans la paroi poreuse.

D'ailleurs, le liquide filtré sur la deuxième bougie semencé en bouillon et sur gélose nutritive était stérile : 10 cc. de ce filtrat ont été inoculés sous la peau de la cuisse de deux cobayes.

A l'autopsie d'un des animaux sacrifié le 16 juillet nous avons trouvé des lésions de tuberculose atypique décrites, depuis Fontès, par tous les auteurs qui ont expérimenté avec les éléments filtrables du bacille tuberculeux. L'animal présente une hypertrophie de tout l'appareil ganglionnaire et, en particulier des ganglions inguinaux et trachéo-bronchiques, mais aucun bacille acido-résistant n'a été décelé dans le frottis des ganglions. Chez le deuxième de ces animaux

qui fut sacrifié le 21 juillet, c'est-à-dire 40 jours après l'inoculation, et qui présentait les mêmes lésions de tuberculose atypique, nous avons trouvé des bacilles acido-résistants caractéristiques dans les frottis des ganglions inguinaux et trachéo-bronchiques.

Nos expériences mettent en évidence deux faits importants :

1° Le sang circulant de l'enfant atteint de granulie, inoculé au cobaye, a provoqué une infection tuberculeuse expérimentale classique ;

2° Le sang filtré à deux reprises sur bougie L₂ produit chez le cobaye, la forme atypique de tuberculose analogue à celle que provoquent les éléments filtrables du bacille tuberculeux.

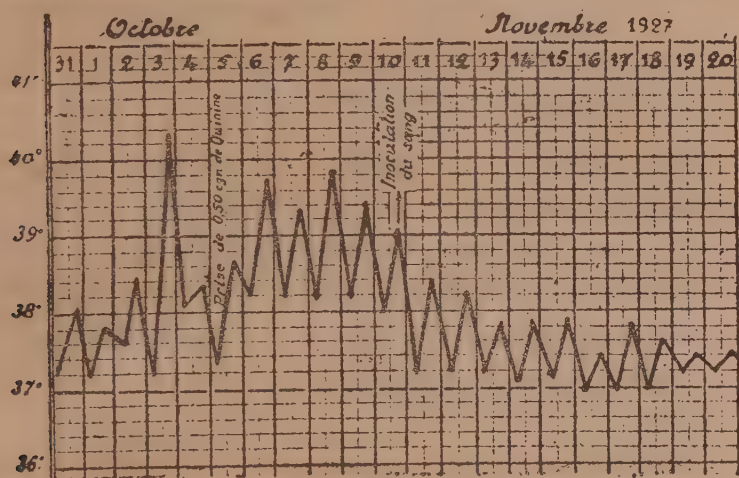
OBSERVATION VII

L'origine tuberculeuse d'un épisode fébrile avec splénomégalie, est reconnu par la bacilloscopie intra-ganglionnaire du cobaye inoculé avec le sang du patient, par Robert Debré et Henri Bonnet.

L'enfant André F..., âgé de 11 ans, dont les parents sont normaux, mais dont la sœur a présenté un érythème noueux suivi d'une pleurésie séro-fibrineuse il y a quelques années, a été bien portant jusqu'à la fin du mois d'août 1927. A partir de ce moment il se sent fatigué, se plaint vers le milieu de l'après-midi de lassitude et cherche à s'asseoir au lieu de jouer. La fatigue, mise à part, on ne signale aucun trouble morbide; en particulier pas de fièvre.

A la fin d'octobre, le 31 exactement, l'enfant est plus fati-

gué, le soir on prend sa température elle est de 38° , à partir de ce moment se déroule l'épisode fébrile que montre la courbe ci-jointe. Pendant toute cette maladie, l'enfant se plaint d'un peu de fatigue et de mal de tête, mais, il ne présente point d'abattement ni d'anorexie ; on ne note aucun trouble fonctionnel d'aucun organe et un examen somatique reste complètement négatif, sauf un seul signe capital : une splénomégalie tout à fait nette. Au cours de la convales-



cence, la fatigue, la céphalée disparurent, et peu à peu, la rate cessa de paraître hypertrophiée. Depuis cette époque une année s'est écoulée, au cours de laquelle l'enfant a présenté une santé parfaite.

Au cours de cette maladie, on pratiqua plusieurs recherches. D'abord un examen radioscopique et radiographique du thorax qui fut négatif, puis les recherches suivantes :

Le 6 novembre 1927, un séro-diagnostic typhoparathyphique et un examen cytologique du sang ; le séro-diagnostic est négatif vis-à-vis de trois souches : Eberth, para A, para B,

même au taux de 1 p. 50. L'examen cytologique du sang donne les résultats suivants :

Globules rouges : 5.200.000 par mmc.

Globules blancs : 12.400.

Hémoglobine : 90 %

Valeur globulaire : 0,86.

Pourcentage globulaire : 1 p. 419.

Formule leucocytaire : polynucléaires neutrophiles
21 p. 100.

Polynucléaires éosinophiles 1 %.

Lymphocytes 26 %, moyens mononucléaires 38 %
Grands mononucléaires 1 p. 100, myéloblastes 13 %.

Le 10 novembre 1927, une hémoculture est faite en milieu aérobie (tête de bœuf, bouillon ascite glucosé) et en milieu anaérobies (bouillon ascite glucosé sous huile de vaseline, gélose profonde). Ces différents essais de culture restent négatifs.

Le même jour, 2 cc. de sang restant de la ponction veineuse sont inoculés à un cobaye.

Le 5 décembre, un nouvel examen cytologique du sang donne les résultats suivants :

Globules rouges : 4.340.000.

Globules blancs : 8.000.

Hémoglobine : 85 %.

Valeur globulaire : 0,9.

Pourcentage globulaire : 1 p. 542.

Formule leucocytaire : polynucléaires neutrophiles, 52 % ; lymphocytes 20 % ; moyens mononucléaires, 24 % ;

grands mononucléaires 1 % ; myélocytes neutrophiles 2 % ; myélocytes basophiles 1 %.

Le 27 décembre 1927 un dernier examen du même ordre nous donne :

Globules rouges : 5.440.000 p. mmc.

Globules blancs : 8.200.

Hémoglobine : 90 %.

Valeur globulaire : 0,8.

Pourcentage globulaire : 1 p. 663.

Formule leucocytaire : polynucléaires neutrophiles 56 % ; polynucléaires eosinophiles 2 % ; lymphocytes 24 % ; moyens mononucléaires 16 % ; Grands mononucléaires 2 % ; pas de formes anormales.

Résultats de l'inoculation au cobaye.

Le cobaye, d'un poids de 560 gr. a été inoculé le 10 novembre 1927 et a reçu 2 cc. de sang en injection sous-cutanée. Cet animal dans les jours qui ont suivi l'inoculation n'a présenté aucun symptôme spécial ; le produit inoculé n'a donné lieu à aucune lésion locale appréciable, ni à aucune réaction ganglionnaire perceptible à la palpation. Il s'est maintenu en parfait état de santé jusqu'au 7 février 1928, date à laquelle il a été sacrifié. Il pesait alors 580 gr. Son autopsie a donné les résultats suivants :

1° Au point d'inoculation on ne note aucune modification dans l'aspect du derme ni du tissu cellulaire sous cutané, ni du muscle sous jacent.

2° Les ganglions inguinaux paraissent sensiblement normaux, peut-être légèrement hypertrophiés, de la grosseur

d'une demi-lentille. Les ganglions axillaires sont normaux

3° Tous les viscères paraissent normaux.

4° On note la présence d'un ganglion inter-trachéo-bronchique nettement augmenté de volume de la grosseur d'une lentille de consistance normale.

Des frottis ont été faits avec la pulpe des ganglions. Après une recherche patiente nous avons pu mettre en évidence l'existence de bacille acido et alcool résistants, ayant la morphologie typique du bacille tuberculeux. Cette recherche a été positive dans un ganglion inguinal, mais nous n'avons pas pu déceler de bacilles dans le ganglion inter-trachéo-bronchique.

OBSERVATION VIII

(Emile Sergent et D. Priboiano).

Le malade V. . . , alcoolique invétéré, présentait une cirrhose ascitogène compliquée d'un ictère par rétention.

Le foie était très réduit de volume, la rate était perceptible sur quelques travers de doigt. Il existait une pleurésie séro-fibrineuse du côté droit ; La réaction de Bordet Wassermann dans le sang était négative. Le malade succombe un mois plus tard à la suite d'un ictère grave.

On retire par première ponction 20 cc. environ d'un liquide sérocitrin, qu'on inocule le 7 août à raison de 10 cc. sous la peau de la cuisse chez deux cobayes. L'examen du culot de centrifugation, montre de nombreux placards endothéliaux et de rares lymphocytes; la bacilloscopie fut négative. Les deux cobayes éprouvés à la tuberculine (intradermo-réaction d'un dixième de la solution de tuberculine brute, au 10^e) ont réagi

négativement, un mois après l'inoculation. Sur un de ces animaux, sacrifié le 7 septembre, on constate une hypertrophie du ganglion correspondant, des ganglions lombaires et surtout des ganglions trachéo-bronchiques.

Dans les frottis d'un ganglion trachéo-bronchique, de la grosseur d'un petit pois, on décèle au microscope de nombreux bacilles acido-résistants disséminés. On réinocula un broyage de ces ganglions et des parcelles de la rate, du foie, et des poumons, à deux autres cobayes qui succombèrent tous deux à quelques jours d'intervalle. Sur le deuxième cobaye du premier passage, sacrifié le 25 novembre, donc en viron 4 mois après l'inoculation; on retrouve la même hypertrophie des ganglions, sans aucune des lésions locales ni viscérales qui caractérisent la tuberculose typique.

OBSERVATION IX

(par Emile Sergent et D. Priboiano.)

Le malade I... (service de M. le D^r Darré) présentait également une cirrhose atrophique ascitogène, accompagnée d'une pleurésie séro-fibrineuse bilatérale, plus abondante du côté droit. La réaction de Bordet-Wassermann dans le sang fut négative.

Le liquide d'ascite vierge a été inoculé le 29 septembre à raison de 10 cmc. à deux cobayes, après filtration préalable sur bougie Chamberland L², sous une pression négative de 20 cmc. de mercure, pendant 10 minutes, en ajoutant comme test une culture de choléra des poules de 24 heures. L'intradermo-réaction à la tuberculine pratiquée un mois plus tard a été négative.

Au premier et deuxième passage, nous n'avons trouvé qu'une adénopathie généralisée sans pouvoir mettre en évidence des bacilles acido-résistants dans les ganglions, malgré des examens minutieux et longtemps poursuivis, des frottis. Un des animaux au troisième passage a présenté une tuberculose typique, avec chancre d'inoculation, adénopathie satellite et quelques tubercules disséminés dans le foie et la rate. Dans les frottis du ganglion inguinal, du côté du point d'inoculation, on trouve de nombreux bacilles acido-résistants typiques.

OBSERVATION X

Application à la recherche des éléments bacillaires sans lésions caséuses d'inoculation à l'examen de l'expectoration des tuberculeux, par Léon Bernard, Desbuquois et Thoyer.

La recherche de la tuberculose atypique du cobaye, la recherche dans les ganglions d'éléments bacillaires sans lésions caséuses d'inoculation, est loin de s'appliquer seulement à la bacillémie. Elle trouve encore son application dans l'étude de nombreux produits pathologiques suspects de tuberculose et permet souvent de mettre en évidence leur nature tuberculeuse, qui sans cette méthode resterait douteuse. C'est ainsi, qu'on a pu effectuer avec succès une telle recherche dans de la sérosité articulaire, du liquide d'hydrocèle, du liquide pleural, des urines, du pus, comme en témoignent les observations de multiples auteurs.

Mais c'est dans l'étude de l'expectoration qu'une telle recherche revêt toute son importance ; alors que dans les

enquêtes sur la bacillémie, il s'agit plus souvent d'un intérêt doctrinal que d'un intérêt pratique, dans l'investigation sur les crachats l'intérêt pratique est au premier plan. On sait combien l'existence d'une expectoration bacillifère est importante pour poser le diagnostic de tuberculose pulmonaire, on sait combien souvent ce diagnostic reste suspendu et hésitant, faute d'un examen de crachats positif : Aussi ne peut-on que saisir avec empressement, un perfectionnement nouveau au moyen de diagnostic incomparable que constitue la mise en évidence du bacille dans l'expectoration, perfectionnement qui permet de réduire davantage encore le nombre des tuberculeux sans expectoration bacillifère.

Nous avons conduit nos recherches de la même façon que les précédentes qui viennent d'être rapportées. Il s'agissait dans tous les cas, de crachats suspects, mais qui, n'étant bacillifères ni à l'examen direct, ni à l'homogénéisation avaient été inoculés au cobaye suivant la technique classique.

Deux mois après l'inoculation, les animaux étaient sacrifiés. Quand nous ne trouvions pas de lésions de tuberculose généralisée classique, nous cherchions à déceler une hypertrophie ganglionnaire, et chaque fois que c'était possible, nous pratiquions un frottis. Sur 13 expectorations ainsi examinées par nous, nous avons obtenu cinq fois des résultats positifs. En voici les détails :

1^o *Cobaye 203*. — L'animal est inoculé avec l'expectoration d'un malade de quarante-cinq ans, atteint vraisemblablement de tuberculose fibreuse. A l'examen radioscopique, tâches en sommet droit avec rétraction thoracique. Il y a des antécédents d'hémoptysies.

Jusqu'à présent l'étude de l'expectoration n'a jamais révélé de bacilles : dix examens directs, deux examens après homogénéisation, une recherche dans les selles ont été négatifs. Le cobaye est inoculé le 11 octobre 1928. Il est sacrifié le 5 décembre ; pas de lésions classiques de tuberculose ; de petits ganglions inguinaux et axillaires, un ganglion trachéo-bronchique plus volumineux. Pas de bacilles sur un frottis de ganglion inguinal. Au contraire, on décèle, après deux heures et demie d'examen, deux bacilles sur un frottis du ganglion trachéo-bronchique ;

2° *Cobaye 40.* — L'animal est inoculé avec l'expectoration d'une femme de 28 ans. Ancienne pleurétique, qui maigrit et présente un état subfébrile. A l'examen radiologique, sclérose pulmonaire diffuse. Des examens répétés de l'expectoration n'ont pas montré de bacilles.

Le cobaye est inoculé le 3 juin 1928. Il est sacrifié le 31 juillet. A l'autopsie, un petit abcès de l'aîne gauche, qui ne répond nullement au point d'inoculation, qui renferme des germes banaux, mais dans lequel on ne décèle pas de bacilles. Pas de lésions de tuberculose généralisée. Petits ganglions médiastinaux et hépatiques. Un ganglion trachéo-bronchique plus volumineux dans le frottis duquel on trouve quatre bacilles après une heure d'examen ;

3° *Cobaye 43.* — Le cobaye est inoculé avec l'expectoration d'un homme de 55 ans, ancien bronchitique chronique avec sclérose pulmonaire, qui est suspect de tuberculose, diagnostic qu'on n'ose affirmer, en raison d'examens de crachats constamment négatifs.

Le cobaye inoculé le 26 nov. 1928 est sacrifié le 9 janvier 1929. A l'autopsie, on trouve de petits ganglions trachéo-

bronchiques dans lesquels on ne décèle pas de bacilles. Par contre, un gros ganglion inguinal gauche, examiné, montre après quatre heures d'examen, huit bacilles acido-résistants typiques.

4° *Cobaye 38*. — Les résultats de l'inoculation et l'observation du malade qui s'y rapporte ont déjà été publiés (1). Il s'agissait d'un malade atteint de lésions pulmonaires fibreuses étendues en même temps que d'un syndrome de Raynaud typique. Les examens de crachats avaient été négatifs malgré 8 homogénéisations. Le cobaye est inoculé le 11 nov. 1928 et sacrifié le 23 janvier 1929. Pas de lésions tuberculeuses classiques à l'autopsie. On décèle un gros ganglion trachéo-bronchique. Le frottis de celui-ci décelé montre la présence de bacille acido-résistants typiques. Le résultat permet de porter le diagnostic de tuberculose fibreuse et de penser que la tuberculose était à l'origine de la maladie de Raynaud : on sait en effet que la maladie de Raynaud n'est en réalité qu'un syndrome et que la tuberculose, aussi bien que la syphilis peut le réaliser. D'ailleurs, des observations publiées tout récemment par Lévy Valensi (2) et qui s'ajoutent à d'autres déjà connues ne font que confirmer ce rapprochement entre syndrome de Raynaud et tuberculose.

5° *Cobayes 54 et 55*. — Ces deux cobayes furent inoculés avec l'expectoration d'un malade atteint de maladie de Hodgkin. Les examens antérieurs d'expectoration avaient été

1. L. Bernard et Pellissier, Soc. méd. des hôpitaux de Paris, 15 mars 1928.

2. Lévy-Valensi, Fel et Durieux, *Tuberculose et maladie de Raynaud* (*Semaine des hôp. de Paris*, 31 mai 1929).

négatifs. Les cobayes inoculés le 5 décembre 1928 furent sacrifiés le 22 février. Dans leurs ganglions trachéo-bronchiques, nous découvrîmes des bacilles acido-résistants typiques. Un troisième cobaye inoculé présentait une réaction ganglionnaire dont l'examen fut négatif.

Une telle observation témoigne de l'existence des relations qui existent entre la maladie de Hodgkin et la tuberculose sur lesquelles un certain nombre d'auteurs ont insisté. Les conclusions de notre expérience sur l'expectoration de ce malade furent d'ailleurs confirmées quelques jours plus tard par le résultat d'une biopsie ganglionnaire : un cobaye inoculé avec le broyat d'un ganglion cervical présentait à l'autopsie des lésions de tuberculose généralisée classique.

Ces différentes observations viennent de nous montrer que par la méthode de Calmette et Valtis (bacilloscopie intraganglionnaire du cobaye inoculé avec différents produits), il est possible aujourd'hui de mettre en évidence les formes filtrantes du bacille tuberculeux et d'en tirer des conclusions intéressantes.

Dans l'observation I MM. Paisseau et Vialard ont obtenu avec l'inoculation au cobaye de la sérosité articulaire d'une malade atteinte de purpura rhumatoïde, des lésions comparables à celles qui sont provoquées par l'ultra-virus tuberculeux. Et ces auteurs ajoutent :

Si l'on admet avec Calmette et Valtis que le bacille de Koch est issu de l'ultra-virus, représente

un stade plus avancé des éléments filtrables qui le constituent et paraît être une forme de résistance, on serait tenté de chercher dans son intervention une explication très plausible des tuberculoses dites inflammatoires et de ces tuberculoses sans bacilles qui nous ont conduits à poursuivre ces recherches.

Dans l'observation II, ou plutôt dans la suite d'expériences qui la compose, MM. Bouciu et Jonesco concluent :

Nos expériences confirment la présence du bacille de Koch dans le sang de certains tuberculeux ; elle prouvent qu'on y rencontre assez fréquemment les formes filtrables du bacille de Koch et même que, fort probablement, ces formes sont parfois plus abondantes que la forme typique.

Dans les observations III, IV et V, MM. Durand, Kourilsky et Benda ont montré que l'inoculation au cobaye de produits provenant de malades tuberculeux, crachats non bacillifères, sang du cordon, a réalisé des lésions analogues à celles que donne l'ultra-virus tuberculeux.

Dans l'observation VI MM. Armand-Delille, Saenz et Bertrand obtiennent encore par l'inoculation au cobaye, de sang filtré d'un enfant atteint de granulie, la forme atypique de tuberculose analogue à celle que provoquent les éléments filtrables du bacille tuberculeux, et ils mettent en évidence dans les ganglions du cobaye, des bacilles acido-résistants typiques, et ils en tirent la conclusion suivante :

L'existence de ces éléments filtrables au cours de la granulie explique peut-être la difficulté ou même l'impossibilité de déceler sur les coupes d'organes la forme classique de bacille de Koch colorable par la méthode de Ziehl.

Dans l'observation VII MM. Robert Debré et Henri Bonnet concluent :

Comme on le voit, seule, la recherche patiente suivant la technique de Calmette et Valtis, des bacilles tuberculeux dans la pulpe ganglionnaire du cobaye inoculé avec le sang de cet enfant a permis de poser un diagnostic en ce cas.

Cette observation donne raison aux vues cliniques de Landouzy sur la typhobacillose. Dans le cas présent, et nous croyons qu'il en est de même dans la plupart des cas, l'état typique manque et son absence même est un signe clinique important pour le diagnostic avec les fièvres typhoïdes. Fièvre et splénomégalie, constituaient toute la symptomatologie de cette tuberculose que seule la méthode de Calmette et Valtis a permis d'identifier.

Dans les observations VIII et IX, MM. Sergent et Priboiano ont obtenu par l'inoculation au cobaye de liquide d'ascite de la cirrhose atrophique ascitogène de Laënnec des lésions comparables à celles qui sont provoquées par l'ultra-virus tuberculeux. Les résultats comparatifs par inoculation du liquide filtré ou non filtré ont été identiques. Pour MM. Sergent et Priboiano ces faits apportent une

confirmation de l'étiologie tuberculeuse de l'ascite et ils ajoutent :

« Si la tuberculinisation du cobaye paraît rare, c'est que le virus tuberculeux n'existe pas dans le liquide d'ascite sous la forme bacillaire, mais à l'état d'ultra-virus, qui détermine chez les cobayes une adénopathie généralisée avec présence de bacilles acido-résistants ou par passages répétés une tuberculose typique, ainsi que l'ont démontré la plupart des expérimentateurs. »

Dans la suite d'expériences que constitue l'observation X, MM. Léon Bernard, Desbuquois et Thoyer considérant les résultats obtenus avec les trois premiers cobayes inoculés (cobayes 203, 40 et 43) concluent :

En résumé, voilà trois observations pour lesquelles le diagnostic de tuberculose était vraisemblable et même probable, mais ne pouvait être posé avec certitude du fait de la défaillance du critérium bactériologique. Si l'on s'était contenté des moyens classiques d'investigation, le diagnostic serait resté en suspens.

Au contraire, nos recherches nous ont permis de résoudre avec certitude le problème de la nature tuberculeuse des syndromes présentés par ces malades.

Et pour les deux dernières expériences rapportées (cobayes 38 et 54 et 55), MM. Léon Bernard, Desbuquois et Thoyer disent :

Les données de ces deux observations nous per-

mettent de conclure combien peut être utile la recherche bactériologique ainsi menée dans un certain nombre d'états pathologiques dont les relations avec la tuberculose apparaissent ou probables ou possibles : alors que la recherche bactériologique suivant les méthodes classiques est négative à des examens répétés, alors que l'étude elle-même des lésions anatomo-pathologiques ne permet pas de conclure d'une manière probante, la recherche des éléments bacillaires sans lésions caséuses d'inoculation, constitue une arme de plus dont il ne faut pas manquer de se servir et qui, dans un certain nombre de cas permet d'aboutir à un diagnostic de certitude.

Comme nous venons de le voir par l'énoncé de tous ces faits, la méthode de Calmette et Valtis a permis d'identifier des tuberculoses qui dans certains cas étaient évidentes, mais ne pouvaient être affirmées, car il était impossible de mettre en évidence l'agent pathogène, et qui dans les autres n'étaient que soupçonnées.

CONCLUSIONS

Nous concluerons donc en disant que la méthode de Calmette et Valtis (bacilloscopie intra-ganglionnaire du cobaye inoculé avec différents produits) est susceptible de rendre de grands services en clinique, en permettant de rattacher au bacille de Koch des faits pathologiques, qui, sans elle, il serait impossible d'étiqueter « tuberculeux ».

Vu : le Président de la thèse,
LÉON BERNARD

Vu : le Doyen,
ROGER

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

1. *Calmette (A.)*. — Les éléments filtrables du bacille de Koch
(Bull. Institut Pasteur, 31 oct. 1928, t. XXVI, n° 20).
2. *Fontès*. — Ann. Institut Oswaldo Cruz, 2, 1910, p. 55.
3. *Vandremér (A.)*. — La médecine, 1922. C. R. de biol, 9 juin
1923, t. LXXXIX, p. 80.
4. *Hauduroy et Vandremér*. — C. R. Soc. de biol., 22 déc.
1923, t. LXXXIX, p. 1276.
5. *Besançon et Hauduroy*. — Rev. de la tuberculose, 1924,
t. V, p. 215.
6. *Calmette et Valtis*. — Ann. de médecine, 1926, p. 553.
7. *Calmette, Valtis et Lacomme*. — C. R. Acad. des sciences
25 juin 1928, n° 189, p. 1778 et 15 nov. 1926, t. CLXXXIII,
p. 835 ; Presse médicale, 10 nov. 1926, Annales de l'Ins-
titut Pasteur, oct. 1928, n° 10, p. 1149.
8. *Debré (R.), Lelong (M.) et Bonnet (H.)*. — Soc. de biologie,
4 déc. 1926, t. XCV, p. 1425.
9. *Couvelaire (A.)*. — Presse médicale, 19 févr. 1927.
10. *Valtis*. — Paris-médicale, 12 janv. 1929.
11. *Paisseau et Vialard*. — Bull. et mém. de la Soc. de médéc.
des Hôpitaux de Paris, 4 nov. 1927, n° 31, p. 1461.
12. *Arloing (F.), Dufourt (A.)*. — Bull. Acad. de méd., 16 févr.
et 23 mars 1926, t. XCV ; Presse médicale, n° 2, janv.
1927 ; Soc. de biologie (réunion lyonnaise, 15 nov. 1926,
t. XCV, p. 1363 ; 20 déc. 1926, t. XCVI, p. 44.

13. *Boquet (A.), Nègre (L.) et Valtis (J.)*. — Soc. de biologie, 30 janv. 1926, t. XCIV, p. 235.
14. *Bonciu (O.) et Ionesco (V.)*. — Soc. de biol. roumaine in Soc. de biol., 17 fév. 1928, p. 464.
15. *Durand (H.), Kourilsky (R.) et Benda (R.)*. — Soc. de biol. 9 juin 1928, p. 151.
16. *Armand-Delille (P.), Saenz (A.) et Bertrand (G.)*. — Soc. de biol., 20 oct. 1928, p. 1213.
17. *Debré (R.) et Bonnet (H.)*. — Soc. de biol., 1^{er} déc. 1928, p. 1691, vol. XCIX.
18. *Sergent (E.), Durand (H.) et Benda (R.)*. — Soc. de biol., 2 juin 1928, t. XCIX, p. 28.
19. *Sergent (E.) et Priboïano (D.)*. — Soc. de biol. 23 fév. 1929.
20. *Valtis (J.) et Missiewicz (Mlle.)*. — Soc. de biologie, 8 juin 1928, t. XCIX, p. 7.
21. *Paisseau et Ousmanský*. — Bull. et mém. Soc. de méd. des hôpitaux de Paris, 12 oct. 1928, t. LII, n° 27.
22. *Arloing, Thévenot, Dufourt (A.) et Malartre*. — Bull. Acad. de méd., 11 oct. 1927.
23. *Kindberg (L.) et Garcin (R.)*. — Ann. de méd., oct. 1928, n° 24, p. 262, t. XCVIII, p. 208.
24. *Bernard (Léon), Desbuquois et Thoyer*. — Revue de la tuberculose, août 1929, n° 4, t. X, 3^e série.

